

Leishmaniasis, una enfermedad emergente en España: presentación de 5 casos clínicos

Leishmaniasis, an emergent disease. Five clinical cases presentation

M^ªT. López-Giménez¹, P. Sánchez Salas¹, AA Lahuerta¹, R. López-Borrachina², R. Oncins Torres³, M. Griabal García⁴

¹Unidad de Dermatología. Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

³Servicio de Anatomía Patológica. ⁴Asistencia Primaria. Hospital de Barbastro. Huesca, España.

Correspondencia:

M.^ª Teresa López-Giménez
Dermatología. Hospital de Barbastro
Ctra. Nacional 240, s/n.
22300 Barbastro (Huesca). España
e-mail: hbrb@salud.aragon.es

Resumen

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades producida por protozoos del género *leishmania*, que se transmite al hombre por la picadura de un mosquito. Dependiendo de la especie y del estado inmunológico del huésped, presenta diferentes formas clínicas: cutánea, mucocutánea y visceral. Afecta a 12 millones de personas y el aumento de su incidencia la coloca a la cabeza de las enfermedades emergentes. Contribuyen a su expansión factores ambientales, de emigración, e inmigración, y globalización del trabajo y del ocio. También contribuye, la inmunodepresión de las personas infectadas debida al consumo de medicamentos que alteran la inmunidad o coinfecciones víricas como el HIV. Presentamos los 5 casos de leishmaniasis atendidos en nuestro hospital de Huesca (España), en 2007, que reflejan su incidencia y variabilidad clínica.

(M^ªT López-Giménez, P. Sánchez Salas, AA Lahuerta, R. López-Borrachina, R. Oncins Torres, M. Griabal García. Leishmaniasis, una enfermedad emergente en España: presentación de 5 casos clínicos. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(1):13-18)

Palabras clave: Leishmaniasis, inmunodepresión, enfermedad emergente.

Summary

Infection with protozoan parasites of the genus *Leishmania* causes a variety of clinical diseases called leishmaniasis, which is transmitted to human host by the bite of a sandfly. The clinical manifestation depends on the interaction among series of parasite and host immunity: cutaneous, mucocutaneous or visceral. Worldwide, an estimated 12 million people are infected with leishmaniasis. The number of cases of leishmaniasis is increasing, globally at an alarming rate, and the leishmaniasis are among in the top the emergent diseases. The ecological chaos, different phenomena such as migration, immunosuppression caused by drugs and viral infections, globalization of work and leisure contribute to the spread and increase of the disease. We report five cases with leishmaniasis who had been attended in 2007 at our hospital in Huesca (Spain), reflecting its clinical diversity.

Key words: Leishmaniasis, immunosuppression, emergent diseases.

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades parasitarias causadas por protozoos flagelados del género *Leishmania*, que incluye más de 24 especies, la mayoría de las cuales pueden parasitar al hombre. Se transmite por la picadura de un díptero hematófago hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Los mamíferos salvajes o domésticos suelen ser su reservorio, aunque también puede ser una infección

antroponótica[1, 2]. Dependiendo de la especie y de la respuesta inmune del huésped, adopta diferentes formas clínicas, que se conocen como leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral[1, 2].

Afecta a 12 millones de personas en el mundo. Según la Organización mundial de la salud (OMS), 350 millones tienen riesgo de contraer la enfermedad. Es endémica en 88

países distribuidos por Sudamérica, países mediterráneos y áreas de Asia y Africa, excepto Oceanía[1, 2, 3]. Constituye un problema de salud pública en 72 países en vías de desarrollo, donde es endémica, y en los países desarrollados se considera una enfermedad emergente[4-8].

En España, existen focos endémicos en la costa mediterránea, Centro y Aragón[1, 2, 9], atribuidos a la especie *Leishmania infantum*, que puede desarrollar formas viscerales y cutáneas[1, 2]. Se ha considerado de declaración obligatoria desde 1982 hasta 1996, desde entonces, sólo se registra en algunas comunidades autónomas[1].

Presentamos 5 casos de leishmaniasis registrados en nuestro Hospital durante el año 2007, que ilustran su incidencia y diversidad clínica.

Observaciones

Caso 1

Una mujer de 78 años de edad consultó por 2 lesiones cutáneas en el dorso de la mano izquierda, de 3 meses de evolución (Figura 1). A la exploración se observaron dos nódulos ulcerados de 2,5 y 4 centímetros de diámetro. No se palparon adenomegalias, ni visceromegalias. Durante este tiempo, ha presentado buen estado general. El estudio histológico mostró a nivel de dermis un infiltrado inflamatorio denso constituido por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, destacando la presencia de numerosos cuerpos basófilos de 2-4 μ en el citoplasma de los macrófagos que se identificaron como amastigotes (Figura 2). El diagnóstico histológico fue compatible con leishmaniasis cutánea. Se inició tratamiento con infiltraciones intralesionales de antimonio de meglumina, cada 2 semanas. Después de 3 infiltraciones las lesiones habían curado, dejando una mácula hiperpigmentada residual.

Caso 2

Una mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión arterial, gonartrosis e insuficiencia venosa de EEII, consultó por una lesión cutánea pruriginosa, localizada en la oreja izquierda, de 1 año de evolución (Figura 3). A la exploración se observó una placa roja de superficie lobulada que afectaba el lóbulo y parte lateral externa del pabellón auricular izquierdo. Había sido tratada con corticoides y antibióticos orales y tópicos sin mejoría. Durante este tiempo no hubo afectación del estado general. No se palparon adenomegalias, ni visceromegalias. El estudio histológico mostró un infiltrado inflamatorio granulomatoso con escasos amastigotes en el interior de los macrófagos (Figura 4). La serología por

inmunofluorescencia indirecta para leishmania fue negativa. El diagnóstico histológico fue compatible con leishmaniasis cutánea. Se inició tratamiento con infiltraciones intralesionales de antimonio de meglumina, cada 2 semanas. La lesión curó después de 5 infiltraciones, desapareciendo el prurito y dejando una mácula residual.

Caso 3

Una mujer de 68 años, con alergia al AAS, y antecedentes patológicos de hipertensión arterial, hemorragia digestiva alta y duplicidad pielouretral derecha. Consultó por una lesión ocasionalmente pruriginosa, en el lóbulo de la oreja derecha, de más de 1 año de evolución. Tratada en varias ocasiones con antibióticos y corticoides tópicos sin mejoría. A la exploración se observó una placa cutánea roja de superficie lobulada, en el lóbulo de la oreja derecha. El estudio histopatológico mostró en dermis un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, células plasmáticas y granulomas no necrotizantes constituidos por histiocitos epitelioides. Las técnicas de PAS, Giemsa, y Ziehl-Neelsen fueron negativas para microorganismos. El diagnóstico histológico no fue concluyente, y no pudo confirmarse el diagnóstico de Leishmaniasis. No obstante, habiendo realizado diagnóstico diferencial con otros procesos granulomatosos, y dada la similitud clínica con la paciente n.º 2, se diagnosticó como probable leishmaniasis sine leishmania y se decidió iniciar infiltraciones intralesionales de antimonio de meglumina con buena respuesta al tratamiento. Después de la tercera infiltración la placa se redujo a una mácula residual.

Caso 4

Un varón de 50 años con psoriasis extensa en placas en tratamiento con infliximab 5 mg/kg IV cada 8 semanas, desde hacía 20 meses. Consultó por una lesión cutánea indolora en hueso poplíteo izquierdo de 3 meses de evolución. A la exploración se observó una placa indurada, bien delimitada, eritematosa, de 2,5 cm de diámetro, con el centro ulcerado cubierto de costra (Figura 5). No se palparon visceromegalias, ni adenomegalias, y el estado general estuvo conservado. Los cultivos de hongos y bacterias fueron negativos. El estudio histológico mostró un infiltrado inflamatorio dérmico inespecífico, con tinciones de PAS, Giemsa y Ziehl Nielsen negativos. En un frotis del exudado de la lesión teñido con Giemsa se detectaron abundantes amastigotes en el interior de los macrófagos, y se realizó el diagnóstico de leishmaniasis. La serología mediante técnica de inmunofluorescencia para Leishmania fue negativa. Se suspendió el tratamiento con infliximab y se realizó tratamiento intralesional con anti-

moniato de meglumina. Ante la falta de respuesta se cumplimentó con el mismo fármaco por vía intramuscular a dosis de 15 mg/kg, durante 20 días. A los 2 meses de estos tratamientos la lesión sólo había experimentado una reducción parcial por lo que se extirpó quirúrgicamente. La PCR realizada en el tejido extirpado no detectó la presencia del parásito. Después de 24 meses de seguimiento clínico no se han objetivado recidivas.



Figura 1. Nódulos cutáneos en el dorso de la mano (caso 1).



Figura 3. Placa eritematosa en el lóbulo de la oreja (caso 2).

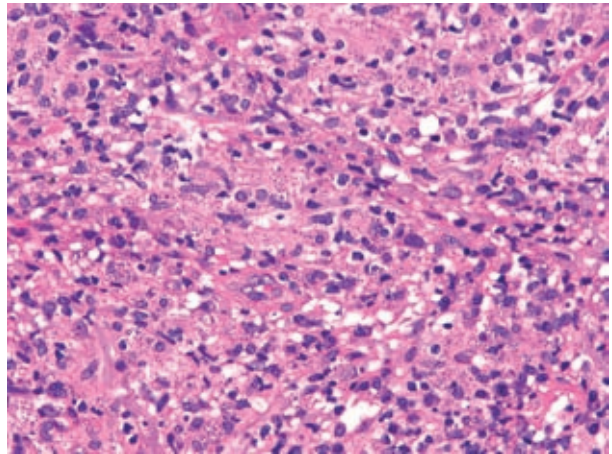


Figura 2. Numerosos cuerpos basófilos en el citoplasma de los macrófagos (H-E x 400).

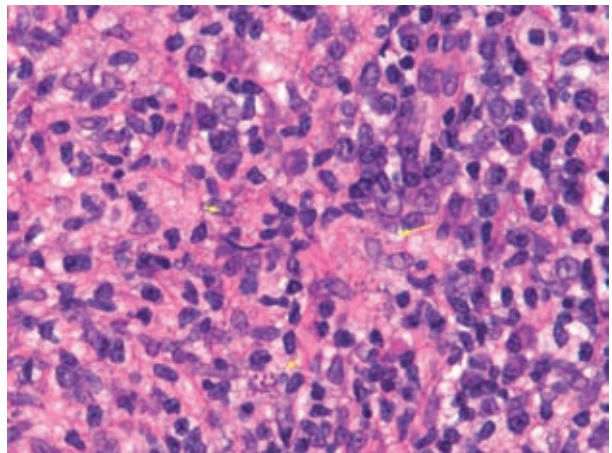


Figura 4. Escasos cuerpos basófilos en el interior de los macrófagos (H-E x 630).



Figura 5. Placa indurada, eritematosa, ulcerada en el centro (caso 4).

Caso 5

Un hombre de 76 años, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2, polimialgia reumática y artritis reumatoide del anciano, en tratamiento desde hacía un año con metotrexato y corticoides, ingresó en Medicina Interna por presentar astenia progresiva, sudoración profusa, hiporexia y febrícula vespertina desde hacía varias semanas, que no mejoraba con tratamientos antibióticos empíricos instaurados de forma ambulatoria. A la exploración física no destacaban signos clínicos de focalidad patológica. En las analíticas se evidenciaba leucopenia y anemia normocítica con reactantes de fase aguda elevados, que persistieron tras la retirada del metotrexate. La normalidad del resto de parámetros no orientaban inicialmente hacia un proceso infeccioso, inflamatorio o neoplásico. En el TAC toracoabdominal destacaba esplenomegalia. Ante la sospecha de leishmaniasis se realizó punción de médula ósea. En el estudio del aspirado medular se visualizaron *Leishmanias* en la extensión teñida con Giemsa. La serología y PCR en sangre fueron positivas para leishmania. Se inició tratamiento para Leishmaniasis visceral con anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (200 mg/día) durante 5 días. También se administraron dosis de recuerdo los días 14 y 21. Se objetivó una buena respuesta clínica al tratamiento.

Comentario

Según la bibliografía revisada, la incidencia de leishmaniasis está aumentando[4-9] y ocupa un lugar destacado entre las enfermedades emergentes[4-7]. Este fenómeno ha sido atribuido a su expansión fuera de las áreas endémicas naturales, por fenómenos de inmigración, emigración, y guerras en un mundo globalizado; a cambios producidos en el medio ambiente, que aumentan la exposición humana al vector; y a estados de inmunodepresión en el huésped ya sea por malnutrición, utilización de tratamientos inmunodepresores, e inmunodeficiencia adquirida por infección HIV, que favorecen el desarrollo de la enfermedad en personas infectadas[4-9]. Es bien conocida la asociación de leishmaniasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV)[1], que constituye una nueva enfermedad con alto riesgo de desarrollar la forma visceral grave.

En nuestra serie, aparte de residir en zona endémica, dos pacientes han presentado como factor predisponente el tratamiento con fármacos inmunodepresores en el momento del diagnóstico. Uno de ellos estaba recibiendo tratamiento con infliximab (inhibidores del FNT- α), y otro de ellos corticoides asociados a metotrexate. En los 3 casos restantes habría una inmunodepresión relativa asociada a la edad.

En pacientes tratados con inhibidores del FNT- α como infliximab, se ha observado una mayor frecuencia de tuberculosis y otras infecciones oportunistas[10]. El TNF- α juega un importante papel en la respuesta granulomatosa a la micobacteria tuberculosa, y su bloqueo se asocia con la lisis de los granulomas. Se espera que la utilización de estos agentes aumente el riesgo de reactivación tuberculosa, y la susceptibilidad a infecciones por organismos patógenos intracelulares, como la *Leishmania*[10-14]. El tratamiento con infliximab, que estaba recibiendo uno de nuestros pacientes, ha podido determinar la falta de respuesta a los antimoniales pentavalentes, fármacos de probada eficacia en pacientes inmunocompetentes. Además, debe contemplarse la posibilidad de que presenten formas atípicas más diseminadas y recidivantes, con menor tendencia a la curación.

Los pacientes tratados con corticoides e inmunodepresores, como los portadores de transplante de órganos, presentan mayor susceptibilidad a infecciones parasitarias[15], mayor riesgo de reactivaciones de leishmaniasis, y mayor riesgo de presentar formas viscerales[16, 17]. La edad y la alteración inmunitaria producida por el tratamiento con corticoides y metotrexate desde hacía 1 año, ha podido favorecer el desarrollo de esta forma de Leishmaniasis visceral. Ante un cuadro de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia, hay que considerar el diagnóstico de Leishmaniasis visceral al tratarse de regiones endémicas[18].

Las manifestaciones clínicas de Leishmaniasis son muy variadas, tradicionalmente se han clasificado como formas cutáneas, mucocutáneas y viscerales[1-3], aunque se describen otras formas como la leishmaniasis cutánea difusa[1-3], y la coinfección con el HIV[1]. La virulencia de la especie y las resistencias natural e inmunológica del huésped. son factores que intervienen en la interacción parásito-huésped y determinan la forma clínica y la respuesta al tratamiento. Otros factores a tener en cuenta son el número de picaduras, número de parásitos inoculado y composición de la saliva del vector[1-3, 5, 6].

La leishmaniasis cutánea suele comenzar como una pequeña pápula que se localiza preferentemente en la cara, u otras áreas descubiertas, accesibles a la picadura de los mosquitos. Las lesiones suelen ser solitarias, pero pueden ser múltiples por picaduras infectantes en varios sitios, por la formación de lesiones satélites o debido a diseminación linfática. La mayoría de estas pápulas iniciales evolucionan a una placa o nódulo que se ulcera y drena una descarga seropurulenta, posteriormente suelen curar espontáneamente con cicatrices deprimidas, pero algunas lesiones son persistentes y se diseminan, o simplemente se hacen crónicas[1-3, 6, 7]. Las lesiones de leishmaniasis cutánea son polimorfas, se han descrito lesiones tipo impétigo,

verruga, formas vegetantes, simulando queloides, eccemas, formas mixtas, etc.[1-3, 6, 7, 19-21]. Según el tiempo de evolución se ha descrito una forma aguda, que es la forma más habitual y comprende los casos de menos de un año de evolución si se trata de infecciones zoonóticas y de dos años si son antroponóticas; y las formas crónicas que son las que exceden en tiempo de evolución a las agudas[1].

El diagnóstico de leishmaniasis cutáneas se basa en el aislamiento del parásito desde las lesiones. Disponemos de métodos directos y métodos indirectos o de inmunodiagnóstico[1-3]. Los métodos directos de laboratorio incluyen el frotis de material tisular y tinción de Giemsa, la biopsia cutánea, el cultivo en el medio Novy-Mc Neal-Nicole (NNN), la inoculación en animales de experimentación, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los más utilizados por su disponibilidad han sido el frotis y la biopsia, especialmente eficaces en las formas agudas que presentan gran cantidad de parásitos. En las lesiones de más tiempo de evolución se reduce gradualmente la presencia de microorganismos y es más difícil detectarlos por estos procedimientos[1, 2]. El cultivo tiene el inconveniente de que el resultado final puede tardar hasta 4 semanas, pero permite identificar la especie infectante al igual que la PCR, lo que resulta muy útil en países con más de una especie endémica con diferentes implicaciones clínicas y terapéuticas[2, 3, 22, 23]. También son útiles en las formas crónicas en que la histología no ha podido diferenciar la leishmaniasis de otros procesos granulomatosos. La inoculación en animales es un método laborioso y poco utilizado. Los métodos indirectos de inmunodiagnóstico incluyen la serología y la intradermorreacción de Montenegro, apenas utilizada en la actualidad[2]. La serología mediante inmunofluorescencia indirecta o enzoinmunoanálisis de mayor sensibilidad detectan anticuerpos circulantes contra antígenos de leishmania, en general, tienen poca utilidad en las formas cutáneas localizadas y resultan más útiles en el seguimiento que en el diagnóstico de la enfermedad[1-3]. Actualmente, el diagnóstico de leishmaniasis debería incluir la

identificación de la especie, no solo por las implicaciones clínico-terapéuticas de las diferentes especies, sino por motivos epidemiológicos ya que debido al aumento de la inmigración, emigración, y viajes a países exóticos en este mundo cada vez más globalizado podría cambiar el mapa de distribución de las especies de leishmania, pero esto requiere laboratorios especializados [7, 8, 19, 22, 23].

El tratamiento dependerá de la forma clínica de leishmaniasis, de la extensión, y de la localización de las lesiones[1-3, 24]. La leishmaniasis cutánea localizada suele ser una enfermedad autolimitada, con resolución en el curso de meses, que no precisa tratamiento, no obstante, en la actualidad hay una tendencia a tratarlas. Las formas cutáneas extensas, las que afectan a la cara o zonas estéticamente comprometidas, las formas mucocutáneas y viscerales precisan tratamiento. El tratamiento de elección son los antimoniales pentavalentes, intralesionales o por vía parenteral. Otras opciones que se han empleado son la crioterapia, calor local, cirugía excisional, curetaje y electrocirugía, laser, terapia fotodinámica, sulfato de paramomicina e imiquimod[1-3, 7, 8, 25, 26]. Las formas viscerales se están tratando con anfotericina B liposomal, que tiene menos efectos secundarios que los antimoniales pentavalentes[18, 26].

Para controlar la leishmaniasis, se requiere la actuación a nivel del vector mediante insecticidas y repelentes de insectos, la destrucción del reservorio en lugares endémicos, y el desarrollo de vacunas que generen defensas en el huésped contra la infección[27]. Además debemos estar atentos a las manifestaciones clínicas inusuales que pueden aparecer en el futuro como consecuencia del cambio del mapa de distribución de las especies de leishmanias, o como consecuencia de la inmunodepresión de las personas infectadas. Dada la rápida asimilación de las terapias biológicas en nuestra especialidad y el uso habitual de otros inmunodepresores debemos ser capaces de identificar con rapidez a los pacientes infectados, y tener en cuenta las implicaciones clínicas y terapéuticas.

Bibliografía

- García Almagro D. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifilog* 2005; 96: 1-24.
- Quesada Cortés A, Campos Muñoz L, Rubio Flores C, Martín Díaz MA, Navarro Sánchez M, Regojo Zapata RM, Lucas de Laguna R, Herranz Pinto P. Leishmaniasis cutánea: revisión y avances terapéuticos. *Dermatol Practica* 2005; 13: 11-22.
- Sánchez-Saldaña L, Saenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, Zegarra-Del-Carpio R, Garcés-Velasco N, Regis-Roggero A. Leishmaniasis. *Dermatol Per* 2004; 14: 82-98.
- Shaw J. The Leishmaniasis-survival and expansion in a changing world. A mini-review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 504-7.
- Mansueto P, Vitale G, Di Lorenzo G, Rini GB, Mansueto Cillari E. Immunopathology of leishmaniasis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 435-45.
- Valesky EM, Thaçi D, Meissner M, Beier C, Wolter M, Schöfer H, Kaufmann R. Cutaneous leishmaniasis: clinical report of two cases and review of the recent literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 770-2.
- Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 581-96.
- Schwartz E, Hatz C, Blum J. New World Cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 581-96.
- Benvenuti F, Ribera-Pivernat M, Boada García A, Ferrándiz C. Leishmaniasis cutánea múltiple: presentación de tres casos. *Piel* 2008; 23: 162-5.
- Hernández C, Cetner AS, Jordan E, Puangsuwan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the

- age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 363-80.
11. Orenstein R. and Matterson E. TNF inhibitors and infections. *Infect Med* 2006; 23: 99-114.
12. Pizzorni C, Secchi ME, Cutolo M. Leishmaniasis in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007; 59: 235-9.
13. Ritter U, Lechner A, Scharl K, Kiafard Z, Zwirner J, Körner H. TNF controls the infiltration of dendritic cells into the site of leishmania major infection. *Med Microbiol Immunol* 2008; 1: 29-37.
14. Von Stebut E. Immunopathology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 115-22.
15. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 191-9.
16. Tuon FF, Amato VS, Floeter-Winter LM, Andrade Zampieri R, Amato Neto V, Siqueira França FS, Shikanai-Yasuda MA. Cutaneous leishmaniasis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids-first report. *Int J Dermatol* 2007; 46: 628-30.
17. Marovich MA, Lira R, Shepard M. Leishmaniasis recurrence after 43 years: a clinical and immunologic report after successful treatment. *Clin Infect Dis* 2000; 33: 1976-9.
18. Grande Tejada AM, Cardesa García JJ, Vagace Valero JM, García Domínguez M, Bejarano Ramírez N. Leishmaniasis visceral, a propósito de tres casos. *Vox paediatrica* 2004; 12: 34-8.
19. Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 2007; 25 (2): 203-11.
20. Bari AU, Rahmans S. Many faces of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol* 2008; 74: 23-7.
21. Zegarra-del-Carpio R, Sánchez-Saldaña L. Leishmaniasis cutánea: presentación en placa verrugosa. *Dermatol Per* 2005; 15: 62-5.
22. Spanakos G, Piperaki E-T, Menaunos PG, Tegos N, Fletmetakis A, Vakalis C. Detection and species identification of Old World Leishmania in clinical samples using a PCR-based method. *Trans. R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 46-53.
23. Schonian G, Mauricio I, Gramiccia C, Boelaert M, Dujardin JC. Leishmaniasis in the Mediterranean in the era of molecular epidemiology. *Trends Parasitol* 2008; 24: 135-42.
24. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systemic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 335-46.
25. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006; 61: 223-74.
26. Tuon FF, Amato VS, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of new world cutaneous leishmaniasis a systematic review with a meta-analysis. *Int J dermatol* 2008; 4: 109-24.
27. Palatnik de Sousa C. Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years. *Vaccine* 2008; 26: 1709-24.